

Registro Español del Distrofias Hereditarias de Retina

Las distrofias hereditarias de la retina (DHR) son un conjunto de enfermedades degenerativas y generalmente progresivas causadas por la afectación primaria de los fotorreceptores y/o del epitelio pigmentario de la retina. Son responsables del 5% de la ceguera en el mundo occidental, siendo la causa más común de pérdida de visión en niños y adultos jóvenes.

La mayoría de las DHR son extremadamente raras, sin embargo, en su conjunto, afectan a 1 de cada 3000 individuos

Sus características más importantes son el carácter hereditario, la evolución progresiva y la ausencia de tratamiento curativo y/o paliativo en el momento actual.

Las DHR Sindrómicas (DRS) constituyen un subgrupo dentro de las DHR que afectan al 20-30% de los pacientes. En las DRS la carga de enfermedad y discapacidad es muy elevada, ya que en ellas coexiste generalmente más de un defecto sensorial junto a discapacidad intelectual como por ejemplo alteraciones renales o cardiológicas o déficits neurológicos

Todas ellas las DHR son enfermedades con una gran complejidad y heterogeneidad, tanto clínica como genética (Ayuso & Millán, 2010).

La necesidad de disponer de unos criterios unificados para su caracterización clínica y genética, su distribución epidemiológica y el diseño de ensayos terapéuticos, para eventualmente disponer de tratamientos impulsó la creación en 2005 del Registro de Pacientes DHR

Objetivos

- 01 Conocer **la frecuencia** y las **características** de las DHR en España: distribución de los genes, mutaciones y mecanismo genéticos más prevalentes en nuestra población.
- 02 Establecer correlaciones **genotipo-fenotipo**. Acumular datos sobre la **evolución de los pacientes** registrados para comprender en profundidad la historia natural de esta patología.
- 03 Obtener cohortes de pacientes con características clínicas, demográficas y genéticas adecuadas y homogéneas para el desarrollo de ensayos clínicos de calidad en DHR.
- 04 Ofrecer el **soporte experto en el desarrollo de proyectos de investigación en DHR** y actuar como contacto entre los diferentes profesionales, sociedades y asociaciones españolas e internacionales vinculadas con las DHR.
- 05 Difundir a las asociaciones de pacientes, a otros profesionales y a la sociedad en su conjunto, información sobre la DHR
- 06 Ofrecer **información a los médicos** que tratan a estos pacientes en toda España. **Incrementar el conocimiento y el interés por esta enfermedad, contribuyendo a un mejor y más rápido diagnóstico**
- 07 Ofrecer el apoyo clínico y genético **incluyendo información y accesibilidad a los recursos de diagnóstico genético y consejo genético en relación con las DHR**

Organización

El Registro es el resultado del trabajo acumulado durante 24 años (desde 1990) por un grupo de investigación traslacional establecido como Red a partir de 2003, y que reúne actualmente a 5 Grupos de investigación, vinculados a centros clínicos y académicos establecidos en toda España*, (Coordinadora e IP Carmen Ayuso; IIS-Fundación Jiménez Díaz, Madrid) tres de los cuales pertenecen al CIBER de Enfermedades Raras.

Los casos incluidos en el registro proceden fundamentalmente de la Unidad 704 del CIBERER (Servicio de Genética de I IIS- Fundación Jimenez Díaz)

El acceso a los datos está limitado a los investigadores de la Unidad 704 del CIBERER que están debidamente autorizados. Este acceso se realiza mediante claves de acceso y con las medidas de seguridad a las que obliga la LOPD y la Ley de Investigación Biomédica.

Un acceso restringido a información codificada y sin datos de identificación se permite a investigadores externos a la Unidad, componentes de la Red EsRetNet o del grupo ERDC (*European Retinal Dystrophy Consortium*)

La información acerca de datos específicos, también sin identificación puede proporcionarse a investigadores que lo soliciten, para llevar a cabo proyectos de investigación que hayan sido evaluados científica y éticamente por los comités autorizados.

Estos datos son recogidos manteniendo la confidencialidad que requiere la actual legislación en materia de tratamiento de datos personales.

El criterio de inclusión en el registro es el diagnóstico oftalmológico de DHR

El Registro recoge información de 4 tipos: (Ver Figuras)

- ✓ Datos Demográficos
- ✓ Datos Genealógicos, y Familiares
- ✓ Datos Clínicos individuales: oftalmológicos y sistémicos
- ✓ Datos Genéticos y Moleculares

BASE DE DATOS
DISTROFIAS DE RETINA

Acceso Base de Datos

Accesos específicos

- Datos oftalmológicos
- Antecedentes geográficos
- Estudios Realizados y Resultados

Listador

- Familias
- Mutaciones
- Varios

S. Ramón y Cajal (alrededor de 1900)

SERVICIO DE GENÉTICA
Fundación Jiménez Díaz
Cajal

Contenidos y
distribución del
Registro/BBDD

DATOS DEMOGRAFICOS GENERALES Y CLASIFICACIÓN

DATOS GENERALES

Familia

Retinosis Pigmentaria (RP)
 Tipo
 Evolución

Distrofia Macular (MD)
 Tipo

Norrie (ND) Aniridia:
 LCA DC:

Anoftalmia (ANF) Acromatopsia:
 Atrofia Óptica (OPA) Glaucoma:

Albinismo Ocular (ALBOC) Otros:

DMAE ¿Sindrómico? Sí No

Consejo Genético (CG)

Nombre
 Primer apellido
 Segundo apellido

Sexo

Parentesco

Estatus

Fecha de nacimiento
 Fecha de defunción

Comentarios

Domicilio Postal

ADN

Nº de muestra	Tipo de muestra	Caja y posición
1ª	<input type="text"/>	<input type="text"/>
2ª	<input type="text"/>	<input type="text"/>
3ª	<input type="text"/>	<input type="text"/>
4ª	<input type="text"/>	<input type="text"/>
5ª	<input type="text"/>	<input type="text"/>
6ª	<input type="text"/>	<input type="text"/>

¿Tiene ARN? Sí No Caja ARN
 Posición

Edad Materna al nacimiento:
 Edad Paterna al nacimiento:

Otros

ONCE

Sangre (SG) ¿Tiene Cariotipo? Normal Anormal No Disponible

Comentarios sobre el Cariotipo:

Procedencia:

Comentarios:

Consentimiento Informado

Enviado Firmado Devuelto Fecha

P1: Realizar estudios genéticos en relación a las DR Sí No

P2: Conservar la muestra de ADN para futuros estudios Sí No

P3: Pertenecer a la base de datos de EVI-GENORET Sí No

Observaciones

Estudios y resultados en el Paciente

Estudios y resultados en la Familia

Historia clínica

Origen Geográfico

ANTECEDENTES GEOGRÁFICOS

Familia

Abuelo Paterno

Población de nacimiento
Provincia de nacimiento

Abuela Paterna

Población de nacimiento
Provincia de nacimiento

Abuelo Materno

Población de nacimiento
Provincia de nacimiento

Abuela Materna

Población de nacimiento
Provincia de nacimiento

Padre

Población de nacimiento
Provincia de nacimiento

¿Hay endogamia?

¿Hay consanguinidad?

Parentesco

Madre

Población de nacimiento
Provincia de nacimiento

¿Abortos?

Árbol Familiar

Auto Route

Probandus

Observaciones:

DATOS OFTALMOLOGICOS

OFTALMOLOGÍA

ADN:

Historia Oftalmológica

Diagnóstico previo: Edad al Diagnóstico:

Síntomas actuales o motivo de la consulta al oftalmólogo:

Síntomas de Ceguera Nocturna Edad

Síntomas de Disminución de Campo Visual Edad

Síntomas de Disminución de Agudez Visual Edad

Fotofobia

Alteración en la percepción de los Colores

Fotopsias

Otros síntomas:

Curso

Otros antecedentes oftalmológicos:

Historia Sistémica

Hipoacusia Gravedad Edad de inicio:

Obesidad

Diabetes

Otras enfermedades endocrinológicas

Retraso mental

Malformaciones congénitas

Alergias

Cirugías

Otras enfermedades

Fármacos actuales

Examen Oftalmológico

Agudeza Visual

Biomicroscopia del segmento anterior

Varios

Fondo de Ojo

Campo Visual

Otras pruebas

Electroretinograma

Electrooculograma

Potenciales evocados

Diagnósticos

Fotos

DATOS GENETICOS INDIVIDUALES

RESULTADOS

ADN:

GENÉTICA FJD

REP-1 - (exones del 1 al 15)

Ligamiento Locus CHM (REP-1, Xq21)

NDG

RDS

RP2

RP3

RP24

BBS4

RDH12

CRX

AIPL1

CRB1

RPE65

FZD4

NR2E3

ROM-1

REC (Recoverina)

RPGR exón ORF-15

RPGR primeros 15 exones

SIX3 y SIX6

USHER mutación C759F

USHER 2299delG

RHO

RDS

ROM1

NRL

RP1

EVOLV4

PRPC8

PRPF31

CHM

GUCY2D

Bestrofina

LCA5

ABCA4

HPRP3

FSCN2

IMPDH1

CAIV

RS1

CEP290

RPGRIP1

Enviado Array500K

LRP5

UNIVERSIDAD DE VIGO

BBS1

BBS3

BBS6 (MKKS)

BBS12

HOSPITAL LA FE (VALENCIA)

USHER - C759F

USHER - 2299delG

USHER - 2431delAA

Estudio gen Usher

MICROARRAY ASPERBIO

Microarray LCA

Microarray ADRP

Microarray ARRP

Microarray BBS

Microarray STGD

Microarray USHER

Microarray VMD2

Microarray ADOA

Microarray XLRP

Microarray CSNB

Comentarios:

Mutaciones encontradas

Gen	Exón	Nucleótido	Aminoácido	Oligosis	Origen	¿La mutación es responsable de la fenotipo?	Técnica	Comentarios
1								
2								
3								
4								
5								

¿Estas mutaciones justifican el fenotipo? Sí No Comentarios

DATOS GENETICOS FAMILIARES

Estudios familiares

NFamilia:

Estudios Homocigosidad Diego

Estudio realizado

	RESULTADOS	COMENTARIOS
RPE65	<input type="checkbox"/> No descartado	<input type="text"/>
ABCA4	<input type="checkbox"/> No descartado	<input type="text"/>
CRB1	<input type="checkbox"/> No descartado	<input type="text"/>
USH2A	<input type="checkbox"/> No descartado	<input type="text"/>
MERTK	<input type="checkbox"/> No descartado	<input type="text"/>
SAG	<input type="checkbox"/> No descartado	<input type="text"/>
RHO	<input type="checkbox"/> No descartado	<input type="text"/>
PDE6B	<input type="checkbox"/> No descartado	<input type="text"/>
CNGA1	<input type="checkbox"/> No descartado	<input type="text"/>
LRAT	<input type="checkbox"/> No descartado	<input type="text"/>
PDE6A	<input type="checkbox"/> No descartado	<input type="text"/>
TULP1	<input type="checkbox"/> No descartado	<input type="text"/>
RGR	<input type="checkbox"/> No descartado	<input type="text"/>
NR2E3	<input type="checkbox"/> No descartado	<input type="text"/>
RLBP1	<input type="checkbox"/> No descartado	<input type="text"/>
CNGB1	<input type="checkbox"/> No descartado	<input type="text"/>

Estudios Microarray SNPs Recesivas Carracedo

Enviado Resultados Fecha Llegada de Resultados

PDE6A	RHO	RPE65	AIPL1
TULP1	PDE6B	ABCA4	CERKL
RGR	CNGA1	CRB1	CRX
NR2E3	LRAT	USH2A	GUCY2D
RLBP1		MERTK	RDH12
CNGB1		SAG	RPGRIP1

Ligamiento XLRP

Ligamiento CHM

Datos de registro actualizados (Julio 2014)

Número de familias afectadas registradas	3659
Número de individuos afectados registrados	4976
Número total de registros	26604

Coordinadora

Carmen Ayuso

E-mail: cayuso@fjd.es

Gestión del Registro

Ruth Fernandez Sanchez

E-mail: rfernandezs@fjd.es

Almudena Avila Fernandez

E-mail: aavila@fjd.es

Comité Asesor

IPs de los 5 Grupos participantes de EsRetNet (3 de ellos también de CIBERER*)

- Carmen Ayuso*

Servicio de Genética. IIS- Fundación Jiménez Díaz. Madrid

Unidad 704 CIBERER

E-mail: cayuso@fjd.es

- Jose M^a Millán*

Unidad de Genética. IIS-La Fe. Valencia

Unidad U755 CIBERER

E-mail: millan_jos@gva.es

- Guillermo Antiñolo*

Unidad de Genética, Reproducción y Medicina Fetal del Hospital Universitario Virgen del Rocío.
Sevilla

Unidad 702 CIBERER

E-mail: guillermo.antinolo.sspa@juntadeandalucia.es

- Miguel Carballo

Unidad de Genética Molecular. Hospital Terrassa. Barcelona

E-mail: mcarballo@cst.cat

- Diana Valverde

Departamento de Bioquímica, Genética e Inmunología. Facultad de Biología. Universidad de Vigo. Vigo.

E-mail: dianaval@uvigo.es

Equipo Clínico e Investigador

Carmen Ayuso
Fiona Blanco Kelly
Rosa Riveiro Álvarez
Almudena Ávila Fernández
Marta Cortón Pérez
Blanca García Sandoval
M^a Isabel López Molina

Publicaciones de interes (2013-2014)

Benaglio P, San Jose PF, Avila-Fernandez A, Ascari G, Harper S, Manes G, Ayuso C, Hamel C, Berson EL, Rivolta C. Mutational screening of splicing factor genes in cases with autosomal dominant retinitis pigmentosa. *Mol Vis*. 2014 Jun 18;20:843-51.

Xie YA, Lee W, Cai C, Gambin T, Nöupuu K, Sujirakul T, Ayuso C, Jhangiani S, Muzny D, Boerwinkle E, Gibbs R, Greenstein VC, Lupski JR, Tsang SH, Allikmets R. New syndrome with retinitis pigmentosa is caused by nonsense mutations in retinol dehydrogenase RDH11. *Hum Mol Genet*. 2014 Jun 10.

Khateb S, Zelinger L, Mizrahi-Meissonnier L, Ayuso C, Koenekoop RK, Laxer U, Gross M, Banin E, Sharon D. A homozygous nonsense CEP250 mutation combined with a heterozygous nonsense C2orf71 mutation is associated with atypical Usher syndrome. *J Med Genet*. 2014 Jul;51(7):460-9.

Nishiguchi KM, Avila-Fernandez A, van Huet RA, Corton M, Pérez-Carro R, Martín-Garrido E, López-Molina MI, Blanco-Kelly F, Hoefsloot LH, van Zelst-Stams WA, García-Ruiz PJ, Val JD, Di Gioia SA, Klevering BJ, van de Warrenburg BP, Vazquez C, Cremers FP, García-Sandoval B, Hoyng CB, Collin RW, Rivolta C, Ayuso C. Exome Sequencing Extends the Phenotypic Spectrum for ABHD12 Mutations: From Syndromic to Nonsyndromic Retinal Degeneration. *Ophthalmology*. 2014 Mar 31.

Alvarez-Satta M, Castro-Sánchez S, Pereiro I, Piñeiro-Gallego T, Baiget M, Ayuso C, Valverde D. Overview of Bardet-Biedl syndrome in Spain: identification of novel mutations in BBS1, BBS10 and BBS12 genes. *Clin Genet*. 2014 Jan 26.

Dal-Ré R, Katsanis N, Katsanis S, Parker LS, Ayuso C. Managing incidental genomic findings in clinical trials: fulfillment of the principle of justice. *PLoS Med*. 2014 Jan;11(1):e1001584.

Corton M, Avila-Fernandez A, Vallespín E, López-Molina MI, Almoguera B, Martín-Garrido E, Tatu SD, Khan MI, Blanco-Kelly F, Riveiro-Alvarez R, Brión M, García-Sandoval B, Cremers FP, Carracedo A, Ayuso C. Involvement of LCA5 in Leber congenital amaurosis and retinitis pigmentosa in the Spanish population. *Ophthalmology*. 2014 Jan;121(1):399-407.

Kamenarova K, Corton M, García-Sandoval B, Fernández-San Jose P, Panchev V, Avila-Fernández A, López-Molina MI, Chakarova C, Ayuso C, Bhattacharya SS. Novel GUCA1A mutations suggesting possible mechanisms of pathogenesis in cone, cone-rod, and macular dystrophy patients. *Biomed Res Int*. 2013;2013:517570.

Corton M, Nishiguchi KM, Avila-Fernández A, Nikopoulos K, Riveiro-Alvarez R, Tatu SD, Ayuso C, Rivolta C. Exome sequencing of index patients with retinal dystrophies as a tool for molecular diagnosis. *PLoS One*. 2013 Jun 14;8(6):e65574.

Riveiro-Alvarez R, Lopez-Martinez MA, Zernant J, Aguirre-Lamban J, Cantalapiedra D, Avila-Fernandez A, Gimenez A, Lopez-Molina MI, Garcia-Sandoval B, Blanco-Kelly F, Corton M, Tatu S, Fernandez-San Jose P, Trujillo-Tiebas MJ, Ramos C, Allikmets R, Ayuso C. Outcome of ABCA4 disease-associated alleles in autosomal recessive retinal dystrophies: retrospective analysis in 420 Spanish families. *Ophthalmology*. 2013 Nov;120(11):2332-7.

Corton M, Tatu SD, Avila-Fernandez A, Vallespín E, Tapias I, Cantalapiedra D, Blanco-Kelly F, Riveiro-Alvarez R, Bernal S, García-Sandoval B, Baiget M, Ayuso C. High frequency of CRB1 mutations as cause of Early-Onset Retinal Dystrophies in the Spanish population. *Orphanet J Rare Dis*. 2013 Feb 5;8:20.

Blanco-Kelly F, Villaverde-Montero C, Lorda-Sánchez I, Millán JM, Trujillo-Tiebas MJ, Ayuso C. Guidelines for genetic study of aniridia. *Arch Soc Esp Oftalmol*. 2013 Apr;88(4):145-52.

Peluso I, Conte I, Testa F, Dharmalingam G, Pizzo M, Collin RW, Meola N, Barbato S, Mutarelli M, Ziviello C, Barbarulo AM, Nigro V, Melone MA; European Retinal Disease Consortium, Simonelli F, Banfi S. The ADAMTS18 gene is responsible for autosomal recessive early onset severe retinal dystrophy. *Orphanet J Rare Dis*. 2013 Jan 28;8:16.

García-García G, Aparisi MJ, Rodrigo R, Sequedo MD, Espinós C, Rosell J, Olea JL, Mendivil MP, Ramos-Arroyo MA, Ayuso C, Jaijo T, Aller E, Millán JM. Two novel disease-causing mutations in the CLRN1 gene in patients with Usher syndrome type 3. *Mol Vis*. 2012;18:3070-8.

Estrada-Cuzcano A, Koenekoop RK, Senechal A, De Baere EB, de Ravel T, Banfi S, Kohl S, Ayuso C, Sharon D, Hoyng CB, Hamel CP, Leroy BP, Ziviello C, Lopez I, Bazinet A, Wissinger B, Sliesoraityte I, Avila-Fernandez A, Littink KW, Vingolo EM, Signorini S, Banin E, Mizrahi-Meissonnier L, Zrenner E, Kellner U, Collin RW, den Hollander AI, Cremers FP, Klevering BJ. BBS1 mutations in a wide spectrum of phenotypes ranging from nonsyndromic retinitis pigmentosa to Bardet-Biedl syndrome. *Arch Ophthalmol*. 2012 Nov;130(11):1425-32.